Münster 1935 No 272 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in Westfalen
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber das Zusammenwirken einiger Barbitursäuren mit Antipyreticis auf die Schmerzempfindung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Walter Zeppenfeld, Zahnarzt
aus Gelsenkirchen.

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Ernst Weng, Lünen a. d. Lippe.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinem lieben Vater
in Dankbarkeit gewidmet.

Ueber das Zusammenwirken einiger Barbitursäuren mit Antipyreticis auf die Schmerzempfindung.

Seit der Einführung des Veramons durch Starkenstein[1]) sind eine größere Zahl von Präparaten und Arzneimischungen nach dem gleichen Prinzip hergestellt worden. Schon lange waren im klinischen Gebrauch Mischungen verschiedener Analgetika miteinander praktisch bewährt und die Bürgi'schen[2]) Ansichten über die Kombinationswirkungen hatten dafür eine Erklärung gegeben. Er nimmt an, „daß eine Mehrheit von im ganzen und großen gleichartig wirkenden Arzneien im tierischen Organismus ein ungewöhnlich hohen über dem Additionsergebnis der einzelnen Effekte liegenden Gesamteffekt auslöst, wenn die Glieder der Medikamentenmischung unter sich verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben; Arzneien mit gleichen Angriffspunkten zeigen bei gleichzeitiger Einfuhr in den Tierleib eine glatte Addition ihrer Wirkung." Mit seinen Schülern hat Bürgi diese potenzierende Wirkung geeignet gewählter Arzneimischungen für eine Reihe von Indikationen bearbeitet, und auch von anderen Seiten sind ähnliche Untersuchungen mit gleichem Erfolg durchgeführt worden. Vor allem gilt das für die narkotischen Wirkungen. Als Starkenstein die Kombination von Veronal und Pyramidon untersuchte, bewies er zunächst, daß die erregende Wirkung des Pyramidons die schlafmachende Wirkung des Veronals herabsetzt und die erregende Wirkung auf das Atemzentrum der lähmenden Veronalwirkung entgegenwirkt. Er konnte zeigen, daß Pyramidon und Veronal sich hinsichtlich ihrer tödlichen Wirkung gegenseitig entgiften. Wenn für die genannten Wirkungen die beiden Mittel Antagonisten sind, so haben sie die gleiche Wirkungsrichtung für die Analgesie. Es würden also die Bedingungen gegeben sein, in denen nach der Bürgi'schen Regel eine potenzierte Wirkung auftreten müsste. Starkenstein hat darauf verzichtet diese potenzierte

[1]) Starkenstein: Therap. Halbmonatsh. 1921, S. 1629
[2]) Bürgi: Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 8, S. 523, 1911; Med. Kl. 1912, S. 2037 u. 2073
(ferner: Z. f. ges. exp. Med. Bd. 1, 1913, S. 577)

Wirkung auf die Schmerzstillung im Tierversuch zu prüfen. Sowohl Veronal in kleinen Gaben als auch Pyramidon bewirken eine gesteigerte Reflexerregbarkeit und in diesem Zustande läßt sich mit den üblichen Methoden am Tier[1]) die Reaktion des Versuchstieres auf Schmerzreize nicht mit Sicherheit von der bewussten Schmerzempfindung abgrenzen. Bei der klinischen Erprobung am Menschen erwies sich das Veramon als gutes schmerzstillendes Mittel. Es liegt aber in der Natur der Sache, daß einigermaßen brauchbare quantitative Vergleiche über die Stärke der schmerzstillenden Wirkung bei der klinischen Prüfung kaum zu gewinnen sind.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Schlafmitteln mit Antipyreticis hat Lomonosoff[2]) und Herzenberg[3]) (beide unter Bürgi) eine Potenzierung der schlafmachenden Wirkung gefunden, wenn verschiedene Schlafmittel der Fettreihe oder auch Morphin mit den meisten gebräuchlichen Antipyreticis zusammenwirken. Eine Ausnahme machte das Pyramidon, wie durch Starkenstein bestätigt wurde. In diesen Arbeiten blieb aber die schmerzstillende Wirkung außer Betracht. Mit der von Heinroth angegebenen Untersuchungsmethode in der Ausarbeitung von Stolle[4]) ist die Möglichkeit gegeben nunmehr mit einer für den praktischen Zweck ausreichenden Genauigkeit die Stärke von schmerzstillenden Arzneigemischen vergleichend zu verfolgen. Dabei wird der Schwellenwert der elektrischen Reizung festgestellt, bei dem an Zähnen gerade eine Schmerzempfindung ausgelöst wird. Mit dieser Methode sind eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden, welche zur Klärung einiger hierher gehöriger Kombinationswirkungen beigetragen haben. So wurde von Schreyer[5]) gezeigt, daß die schmerzstillende Wirkung des Pyramidons durch eine an sich unwirksame Dosis von Codein kaum verstärkt aber wesentlich verlängert wird. Ähnlich wirkt nach Düllmann[6]) das Dionin. Münchau[7]) fand, daß Coffein die schmerzstillende Wirkung von Antipyrin, Phenacetin und Novalgin deutlich, aber in geringem Ausmaße verstärkt, während die Aspirinwirkung dadurch eine wesentliche Verstärkung erfährt.

Eine deutliche Potenzierung im Sinne der Bürgi'schen Regel fand Brinkmann[8]) für die Kombination von Veronal

---

[1]) Vgl. hierzu Senff: Inaugural-Dissertation, Münster 1935
[2]) Lomonosoff: Z. f. exp. Path. u. Therap., 1911, Bd. 8, S. 566
[3]) Herzenberg: ebenda S. 576
[4]) Stolle: Inaugural-Dissertation, Münster 1934
[5]) Schreyer: ebenda 1934
[6]) Düllmann: ebenda 1934
[7]) Münchau; ebenda 1934
[8]) Brinkmann: ebenda 1934

und Pyramidon. Werden beide in Dosen gemischt, die für sich allein gegeben wirkungslos sind, so tritt ein deutlicher analgetischer Effekt ein.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung anderer Mischungen von Barbitursäurederivaten mit verschiedenen Antipyreticis. Zunächst mußte die Vorfrage entschieden werden, wie sich die einzelnen Schlafmittel allein für sich gegegeben hinsichtlich ihrer analgetischen Wirksamkeit verhalten. Darüber liegen Arbeiten von Kramer[1]) und Kohl[2]) vor, die übereinstimmende Ergebnisse hatten. Kohl fand, daß in der Dosis von 0,25 g Luminal am stärksten wirksam ist. An zweiter Stelle steht Phanodorm, dann folgt Veronal und fast wirkungslos sind Pernocton und Evipan. Die zweite Vorfrage galt der Wirkungsstärke der verschiedenen Antipyretika. Es wurde die Wirkung von 1 g Aspirin, Antipyrin, Phenacetin und Gardan verglichen. Nach Strohschnieder[3]) ist Aspirin bei weitem am stärksten wirksam und Gardan am schwächsten. Die beiden anderen Mittel stehen in der Mitte. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde so vorgegangen, daß unter Zugrundelegung der Wirkung der einzelnen Komponenten, und zwar der Schlafmittel in der von Kohl untersuchten Gabengröße von 0,25 g und der halben von Strohschnieder untersuchten Gabengröße der Antipyretika ein Vergleich der Mischwirkung mit den Einzelwirkungen vorgenommen wurde. Da die Versuchspersonen dieselben waren wie in den Versuchen von Kohl und Strohschnieder, so lassen die Ergebnisse brauchbare Schlüsse auf den Erfolg der Arzneimischungen zu.

Zunächst wurde 0,5 g Antipyrin in drei Versuchsreihen an fünf Patienten mit 0,3 g Luminal, 0,25 g Veronal und 0,2 g Pernocton geprüft.

---

[1]) Kramer: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

[2]) Kohl: [3]) Strohschnieder: ebenda 1935.

Versuchsreihe I.

Luminal 0,3 g + Antipyrin 0,5 g

Versuch 1

Patient: Leo K., 34 J. 9. 2. 35

Versuchszeit: 9,50 Uhr, 1 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	—	7,4	1,5	2,3	2,8	2,57	—
	1,5	1,4	2,0	1,3	2,0	3,5		
n. 15 Min.	—	—	7,5	1,5	2,0	3,0	2,57	0,00
	1,3	1,4	2,1	1,1	1,4	4,4		
n. 30 Min.	—	—	7,5	1,5	2,2	2,8	2,57	0,00
	1,4	1,3	2,0	1,4	1,5	4,1		
n. 45 Min.	—	—	8,2	1,5	2,0	3,2	**3,03**	**0,46**
	1,5	1,5	2,4	1,5	1,8	4,2		
n. 60 Min.	—	—	8,0	1,7	2,0	3,0	2,73	0,16
	1,5	1,4	2,3	1,5	1,7	4,2		
n. 75 Min.	—	—	7,8	1,4	2,3	3,0	2,61	0,04
	1,5	1,6	2,0	1,4	1,5	3,6		
n. 90 Min.	—	—	7,5	1,6	3,2	3,0	2,60	0,03
	1,5	1,6	2,1	1,4	1,5	3,6		
n. 105 Min.	—	—	7,4	1,5	2,3	3,0	2,57	0,00
	1,5	1,5	2,0	1,3	1,7	3,5		

Versuch 2

Patient: Theo St., 35 J. 9. 2. 35

Versuchszeit: 9,45 Uhr, 1,30 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	3,0	2,0	1,0	1,0	0,8	2,0	1,63	—
n. 15 Min.	3,1	2,5	0,8	1,0	1,0	2,5	1,81	0,18
n. 30 Min.	3,6	3,4	0,9	0,9	1,1	2,0	1,81	0,18
n. 45 Min.	3,0	2,2	0,9	0,9	1,1	2,4	**2,08**	**0,45**
n. 60 Min.	3,0	2,3	0,8	1,0	1,1	2,3	1,75	0,12
n. 75 Min.	3,0	2,2	0,8	1,1	1,0	2,5	1,76	0,13
n. 90 Min.	3,0	2,1	0,9	1,1	1,0	2,4	1,75	0,12
n. 105 Min.	3,0	2,0	0,9	1,0	1,0	2,3	1,70	0,07
n. 120 Min.	3,0	2,0	0,9	1,0	1,0	2,2	1,68	0,05
n. 135 Min.	3,0	2,0	1,0	1,0	0,8	2,0	1,63	0,00

Versuchsreihe I

Versuch 3

Patient: Walter Z., 33 J. 9. 2. 35

Versuchszeit: 9,40 Uhr, 2 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,8	1,7	1,5	1,4	—	0,9	1,57	—
	2,3	2,5	1,4	1,5	1,3	1,0		
n. 15 Min.	1,9	1,6	1,5	1,4	—	1,1	1,57	0,00
	2,0	2,6	1,4	1,5	1,3	1,0		
n. 30 Min.	1,7	1,5	1,5	1,5	—	1,2	1,57	0,00
	2,0	2,4	1,6	1,5	1,4	1,0		
n. 45 Min.	1,8	1,4	1,5	1,4	—	1,0	1,73	0,16
	3,0	3,0	1,5	1,5	1,5	1,5		
n. 60 Min.	2,2	2,4	1,5	1,5	—	1,3	**1,83**	**0,26**
	2,6	3,0	1,4	1,6	1,5	1,4		
n. 75 Min.	2,3	1,7	1,5	1,7	—	1,3	1,73	0,16
	2,2	2,8	1,5	1,5	1,5	1,1		
n. 90 Min.	2,1	1,8	1,5	1,5	—	1,2	1,70	0,13
	2,3	2,7	1,5	1,5	1,5	1,1		
n. 105 Min.	2,0	1,8	1,5	1,4	—	1,0	1,64	0,07
	2,4	2,5	1,4	1,6	1,5	1,0		
n. 120 Min.	2,0	1,8	1,5	1,5	—	1,0	1,64	0,07
	2,5	2,5	1,4	1,5	1,3	1,1		
n. 135 Min.	1,8	1,7	1,5	1,5	—	0,9	1,58	0,01
	2,2	2,6	1,5	1,5	1,3	0,9		

Versuch 4

Patient: Kurt S., 37 J. 18. 2. 35

Versuchszeit: 20,30 Uhr, 1,30 Std. n. d. Abendessen.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,4	1,8	1,6	2,5	—	5,0	1,76	—
	1,0	0,7	0,5	0,6	0,8	3,5		
n. 15 Min.	1,4	1,8	1,5	2,6	—	5,0	1,79	0,03
	1,2	0,6	0,5	0,7	0,8	3,6		
n. 30 Min.	1,7	2,1	1,8	2,5	—	5,5	2,05	0,29
	1,6	1,0	1,2	0,7	0,9	3,6		
n. 45 Min.	1,9	2,1	1,9	2,5	—	5,5	**2,34**	**0,58**
	2,1	2,1	1,7	1,0	1,0	4,0		
n. 60 Min.	1,6	1,8	1,8	2,5	—	5,0	1,88	0,12
	1,6	0,7	0,9	0,6	0,8	3,4		
n. 75 Min.	1,5	2,0	1,7	2,6	—	5,0	1,83	0,07
	1,0	0,8	0,6	0,7	0,9	3,4		
n. 90 Min.	1,5	1,8	1,6	2,5	—	5,0	1,77	0,01
	1,0	0,7	0,5	0,6	0,9	3,4		
n. 105 Min.	1,4	1,8	1,6	2,5	—	5,0	1,76	0,00
	1,0	0,7	0,5	0,6	0,8	3,5		

Versuchsreihe I.

Versuch 5

Patient: Willy St., 44 J. 18. 2. 35

Versuchszeit: 20,35 Uhr; 1 Std. n. d. Abendessen.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	3,4	3,2	2,6	3,4	—	2,15	—
	—	1,0	1,2	1,7	1,3	1,6		
n. 15 Min.	—	3,8	3,4	2,4	3,5	—	2,27	0,12
	—	1,1	1,5	2,0	1,2	1,6		
n. 30 Min.	—	3,8	3,4	2,6	3,4	—	2,33	0,18
	—	1,2	1,5	2,1	1,2	1,8		
n. 45 Min.	—	3,8	2,6	3,4	3,4	—	2,46	0,31
	—	1,2	1,5	2,3	1,2	1,8		
n. 60 Min.	—	3,9	3,8	3,4	3,4	—	2,58	0,43
	—	1,9	1,7	2,2	1,2	1,8		
n. 75 Min.	—	3,7	3,8	3,4	3,4	—	2,41	0,26
	—	1,1	1,5	1,8	1,3	1,7		
n. 90 Min.	—	3,7	3 8	3,4	3,4	—	2,36	0,21
	—	1,0	1,3	1,8	1,3	1,6		
n 105 Min.	—	3,4	3,4	2,8	3,2	—	2,15	0,00
	—	0,9	1 2	1,7	1,2	1,6		

Das Ergebnis dieser Mischung ist höchst überraschend. An Stelle der zu erwartenden Verstärkung der analgetischen Wirkung ist der Effekt der Kombination wesentlich schwächer als die Wirkungen der beiden Komponenten allein. Das ergibt sich am klarsten aus der Gegenüberstellung der Maxima der Wirkung nach Luminal allein, das in der gleichen Dosis der Mischung beigegeben war und dem Summationserfolg. Selbst unter Berücksichtigung des Umstandes, daß vom Antipyrin nur die Hälfte der Gabengröße angewendet wurde als in den Versuchen Strohschnieders, muß daraus abgeleitet werden, daß das Antipyrin der analgetischen Wirkung des Luminals in dem vorliegenden Mischungsverhältnis entgegenwirkt. Trotz guter eigener analgetischer Wirkung ist das Luminal nicht imstande die fehlenden 0,5 g Antipyirin zur vollen Wirkungsstärke der Dosis von 1,0 g Antipyrin zu ergänzen. Die folgende Tabelle gibt die Durchschnittszahlen:

0,3 g Luminal			1,0 g Antipyrin			Mischung von 0,3 g Luminal und 0,5 g Antipyrin		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
65'	0,83	155'	48'	0,67	143'	51'	0,44	75'

a: Eintritt der Wirkung in Minuten b: Maximum der Wirkung
c: Dauer der Wirkung in Minuten

Die Tabelle zeigt, daß die Mischung nicht nur an Wirkungsstärke, sondern auch an Wirkungsdauer hinter beiden Einzelwirkungen zurücksteht.

Versuchsreihe II.

Veronal 0,25 g + Antipyrin 0,5 g

Das Veronal war für sich allein in der angegebenen Dosis ohne nennenswerten analgetischen Effekt. Dem gegenüber ist das Gemisch mit Antipyrin wesentlich stärker wirksam.

Versuch 1

Patient: Leo K., 34 J. 10. 2. 35
Versuchszeit: 9,25 Uhr, 1 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	—	1.3	1,5	2,4	1,8		
	1,9	1,1	2,0	1,0	1,7	1 9	1,66	—
n. 15 Min.	—	—	1,4	1,4	2.4	1,6		
	1,8	1,0	2.2	0,9	1,8	2,1	1,66	0,00
n. 30 Min.	—	—	1.5	1 5	2,5	1,7		
	1,7	1,2	2,2	0,9	2,0	2,1	1,68	0,02
n. 45 Min.	—	—	1,5	1,6	2,5	1.6		
	2.0	1,3	2,1	0,8	0,8	2,1	1,73	0,07
n. 60 Min.	—	—	1,9	2,0	2,9	2,4		
	2,6	1,8	2,9	1,6	2,7	2,7	**2,35**	**0,69**
n. 75 Min.	—	—	1,9	1,9	2,7	2,3		
	2,5	1,7	2,5	1,4	2,4	2,2	2,25	0,59
n. 90 Min.	—	—	1,6	1,7	2,6	2,1		
	2,5	1,4	2,2	1,4	2,2	2,2	1,99	0,33
n. 105 Min.	—	—	1,4	1,6	2,3	2,0		
	2,1	1,2	2,1	1,2	2,0	2,1	1,80	0,14
n. 120 Min.	—	—	1,2	1,6	2,3	1,9		
	1,9	1.2	2,0	1,2	1,9	2,1	1,73	0,07
n. 135 Min.	--	–	1,2	1,6	2,3	1,7		
	1,8	1,0	1,9	0,9	1,9	2.0	1,71	0,05
n. 150 Min.	—	—	1,4	1,4	2,3	1,9		
	2,0	1,2	1,8	0,9	1,8	1,9	1,66	0,00

Versuch 2

Patient: Theo St., 35 J. 10. 2. 35
Versuchszeit: 10.40 Uhr, 2 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	4,2	2,5	0,9	1,4	1,0	2,5	2,08	--
n. 15 Min.	4,0	3,5	0,9	1,4	1,1	2,5	2,08	0,00
n. 30 Min.	4,3	2,5	1,0	1,5	1,2	2,6	2,18	0,10
n. 45 Min	4,3	2,6	1,0	1,5	1,3	2,6	**2,21**	**0,13**
n. 60 Min.	4,1	2,7	0,8	1,4	1,0	2,6	2,11	0,03
n. 75 Min.	4,1	2,5	0,9	1,4	1,0	2,5	2,10	0,02
n. 90 Min.	4,1	2,6	0,9	1,3	1,0	2,5	2,09	0,01
n. 105 Min.	4,2	2,5	0,9	1,4	1,0	2,5	2,08	0,00

Versuchsreihe II.

Versuch 3

Patient: Walter Z., 33 J. 10. 2. 35

Versuchszeit: 10,20 Uhr, 1,30 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	2,2	2,2	2,0	1,4	—	0,9		
	2,9	3,3	1,1	1,2	1,1	1,3	1,78	—
n. 15 Min.	2,3	2,2	1,9	1,5	—	0,9		
	3,2	3,3	1,4	1,2	1,5	1,5	1,90	0,12
n. 30 Min.	2,5	1,8	1,8	1,7	—	0,9		
	3,4	3,4	1,5	1,4	1,6	1,5	1,95	0,17
n. 45 Min.	2,6	2,2	1,8	1,8	—	1,2		
	3,5	3,4	1,5	1,7	1,8	1,6	2,10	0,32
n. 60 Min.	2,7	2,2	2,0	1,8	—	1,1		
	3,6	3,4	1,5	1,9	1,8	1,5	**2,22**	**0,44**
n. 75 Min.	2,2	2,2	2,0	1,7	—	1,0		
	3,2	3,5	1,4	1,7	1,4	1,4	1,97	0,19
n. 90 Min.	2,3	2,2	2,0	1,6	—	1,0		
	3,1	3,5	1,2	1,3	1,3	1,2	1,88	0,10
n. 105 Min.	2,1	2,0	1,9	1,6	—	0,9		
	3,1	3,4	1,3	1,3	1,2	1,4	1,83	0,05
n. 120 Min.	2,2	2,1	2,0	1,5	—	1,0		
	3,0	3,4	1,2	1,3	1,1	1,2	1,81	0,03
n. 135 Min.	2,0	2,1	1,9	1,5	—	0,9		
	2,9	3,5	1,2	1,2	1,1	1,3	1,78	0,00

Versuch 4

Patient: Kurt S., 37 J. 22. 2. 35

Versuchszeit: 21 Uhr, 2,30 Std. n. d. Abendessen.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,4	0,9	1,5	1,6	—	5,0		
	0,5	0,6	0,5	0,7	0,6	3,3	1,50	—
n. 15 Min.	1,3	1,1	1,6	2,0	—	4,2		
	0,5	0,5	1,0	0,6	0,6	3,5	1,53	0,03
n. 30 Min.	1,2	0,9	1,7	1,5	—	4,2		
	1,1	1,3	1,4	1,0	0,6	3,3	1,65	0,15
n. 45 Min.	1,2	1,0	1,4	2,2	—	5,4		
	0,6	0,6	0,5	0,8	0,9	3,9	1,67	0,17
n. 60 Min.	1,6	0,9	1,8	2,0	—	5,5		
	0,6	0,5	0,6	0,7	0,8	3,6	**1,68**	**0,18**
n. 75 Min.	1,4	0,9	1,8	2,0	—	5,3		
	0,6	0,5	0,6	0,7	0,8	3,4	1,63	0,13
n. 90 Min.	1,3	1,1	1,6	1,7	—	5,0		
	0,6	0,5	0,5	0,7	0,7	3,3	1,54	0,04
n. 105 Min.	1,2	1,0	1,5	1,7	—	5,0		
	0,6	0,5	0,5	0,7	0,8	3,3	1,52	0,02
n. 120 Min.	1,4	0,9	1,5	1,6	—	5,0		
	0,5	0,6	0,5	0,7	0,6	3,3	1,50	0,00

Versuchsreihe II.

Versuch 5

Patient: Willy St., 44 J. 22. 2. 35

Versuchszeit: 20,50 Uhr, 2 Std. n. d. Abendessen.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	3,5	4,1	2,3	2,6	—	2,07	—
	2,3	0,9	1,0	1,5	1,0	1,4		
n. 15 Min.	—	2,8	3,4	2,3	2,2	—	2,07	0,00
	2,9	1,0	1,4	1,6	1,4	1,7		
n. 30 Min.	—	3,0	3,5	2,6	2,5	—	2,10	0,03
	2,9	0,8	1,5	1,6	1,4	1,8		
n. 45 Min.	—	3,1	3,6	2,2	2,9	—	2,27	0,20
	3,4	1,0	2,0	1,5	1,0	2,0		
n. 60 Min.	—	3,5	4,4	2,9	2,8	—	**2,34**	**0,27**
	3,2	1,0	1,2	1,3	1,0	2,1		
n. 75 Min.	—	3,5	4,0	2,6	2,4	—	2,13	0,06
	2,3	1,0	1,2	1,3	1,1	1,9		
n. 90 Min.	—	3,3	4,0	2,3	2,5	—	2,08	0,01
	2,3	0,9	1,2	1,5	1,0	1,8		
n. 105 Min.	—	3,0	4,1	2,3	2,6	—	2,07	0,00
	2,3	0,8	1,3	1,5	0,9	1,9		

Die Ergebnisse sind nicht ganz einheitlich. Bei einer Versuchsperson Leo K. war das Veronal imstande das fehlende 0,5 g Antipyrin voll zu vertreten, sodaß bei der Mischung die gleiche Maximalwirkung erreicht wurde als mit 1,0 g Antipyrin; jedoch war die Wirkungsdauer der Mischung wesentlich geringer als nach 1,0 g Antipyrin. Aehnlich, wenn auch nicht so vollständig, ist die Veronalwirkung bei Walter Z.. Bei den drei anderen Versuchspersonen ist wohl ein deutlicher, aber sehr geringer therapeutischer Effekt vorhanden, der sogar geringer erscheint als von 0,5 g Antipyrin allein zu erwarten gewesen wäre. Die folgende Uebersichtstabelle enthält wieder die Durchschnittswerte für Veronal 0,25 g allein, Antipyrin 1,0 g allein und die Mischung von Veronal 0,25 g und Antipyrin 0,5 g.

0,25 g Veronal			1,0 g Antipyrin			0,25 g Veronal und 0,5 g Antipyrin		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
—	—	—	48'	0,67	143'	57'	0,34	71'

Die Uebersichtstabelle zeigt außer der durchschnittlich geringen schmerzstillenden Wirkung auch eine wesentlich kürzere Wirkungsdauer als dem Antipyrin allein zukommt.

Versuchsreihe III

Pernocton 0,2 g + Antipyrin 0,5 g

Versuch 1

Patient: Leo K., 34 J. 8. 2. 35

Versuchszeit: 10 Uhr, 1 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	—	5,0	1,5	1,7	2,0	2,04	0,00
	1,5	1,4	1,6	1,5	1,4	2,8		
n. 15 Min.	—	—	5,0	1,9	2,0	2,2	**2,20**	**0,16**
	2,0	1,1	1,5	1,5	1,5	3,4		
n. 30 Min.	—	—	5,0	1,5	2,4	2,4	2,19	0,15
	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	3,0		
n. 45 Min.	—	—	6,0	1,5	1,7	2,4	2,17	0,13
	1,5	1,2	1,4	1,4	1,2	3,4		
n. 60 Min.	—	—	5,0	1,5	1,8	1,8	2,08	0,04
	1,5	1,4	1,4	1,5	1,5	3,4		
n. 75 Min.	—	—	5,0	1,5	1,9	1,9	2,06	0,02
	1,3	1,5	1,6	1,5	1,6	2,8		
n. 90 Min.	—	—	5,0	1,5	1,8	2,0	2,04	0,00
	1,7	1,3	1,6	1,5	1,3	2,7		

Versuch 2

Patient: Theo St., 35 J. 8. 2. 35

Versuchszeit: 9,50 Uhr, 1,30 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	3,2	2,2	0,7	1,3	0,9	2,2	1,75	—
n. 15 Min.	4,1	2,0	0,9	1,1	1,0	2,7	**1,96**	**0,21**
n. 30 Min.	3,0	2,4	0,9	1,2	1,0	2,4	1,81	0,06
n. 45 Min.	3,0	2,4	0,9	1,0	1,1	2,4	1,78	0,03
n. 60 Min.	3,0	2,2	0,9	1,0	1,0	2,5	1,76	0,01
n. 75 Min.	3,0	2,3	0,8	1,3	0,9	2,2	1,75	0,00

Versuch 3

Patient: Walter Z., 33 J. 8. 2. 35

Versuchszeit: 9,55 Uhr, 1,30 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,7	2,0	1,2	1,4	—	0,8	1,50	—
	1,6	2,7	1,3	1,4	1,5	0,9		
n. 15 Min.	2,5	2,0	1,4	1,5	—	0,9	1,60	0,10
	1,5	2,9	1,0	1,4	1,6	1,0		
n. 30 Min.	1,8	2,2	1,2	1,4	—	0,9	**1,71**	**0,21**
	1,7	3,0	1,5	1,4	2,4	1,4		
n. 45 Min.	1,8	2,0	1,2	1,3	—	0,9	1,50	0,00
	1,5	2,5	1,3	1,4	1,5	1,0		

Versuchsreihe III.

Versuch 4

Patient: Kurt S., 37 J. 16. 2. 35
Versuchszeit: 9,55 Uhr, 1 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,1	1,6	1,4	2,0	—	5,5	1,82	—
	0,6	0,7	0,5	0,6	0,6	5,5		
n. 15 Min.	1,0	1,5	1,3	2,0	—	5,5	1,86	0,04
	0,6	0,8	0,6	0,6	0,6	6,0		
n. 30 Min.	1,2	2,0	1,5	2,0	—	5,5	**1,90**	**0,08**
	0,9	1,0	0,7	0,9	0,7	4,5		
n. 45 Min.	1,1	2,0	1,5	2,1	—	5,5	1,88	0,06
	0,7	1,0	0,9	0,7	0,7	4,5		
n. 60 Min.	1,0	2,0	1,5	2,0	—	5,5	1,85	0,03
	0,7	1,0	0,8	0,7	0,7	4,5		
n. 75 Min.	1,1	2,4	2,2	2,5	—	5,0	1,83	0,01
	0,6	0,9	0,7	0,7	0,6	3,5		
n. 90 Min.	1,1	1,6	1,5	2,2	—	5,5	1,82	0,00
	0,6	0,8	0,6	0,5	0,7	5,0		

Versuch 5

Patient: Willy St., 44 J. 11. 2. 35.
Versuchszeit: 20,55 Uhr, 2 Std. n. d. Abendbrot.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	2,6	3,9	1,5	2,4	—	1,84	—
	2,3	0,9	1,5	1,1	0,8	1,4		
n. 15 Min.	—	2,5	3,5	2,0	2,4	—	1,89	0,05
	2,0	1,0	1,0	1,6	1,3	1,6		
n. 30 Min.	—	2,2	4,0	3,0	2,9	—	**2,50**	**0,66**
	3,0	1,6	1,6	2,8	1,4	2,5		
n. 45 Min.	—	2,6	3,8	2,2	2,8	—	2,22	0,38
	2,5	1,3	1,4	2,4	1,5	1,7		
n. 60 Min.	—	2,5	3,8	1,8	2,6	—	2,00	0,16
	2,4	1,3	1,2	1,9	1,0	1,5		
n. 75 Min.	—	2,6	3,9	1,8	2,4	—	1,95	0,11
	2,5	1,0	1,4	1,4	1,1	1,4		
n. 90 Min.	—	2,4	3,8	1,6	3,5	—	1,87	0,03
	2,2	0,8	1,6	1,3	1,0	1,5		
n. 105 Min.	—	2,5	3,9	1,6	2,3	—	1,84	0,00
	2,2	0,8	1,6	1,2	0,9	1,4		

Das Pernocton hat in den Versuchen von Kohl zu einer ganz geringen Herabsetzung der Schmerzempfindung geführt. In der Kombination mit Antipyrin hat es wiederum in einem Falle in der Dosis von 0,2 g das fehlende 0,5 g Antipyrin

ersetzen können (Versuchsperson Willy St.), ohne die Wirkungsdauer von 1,0 g Antipyrin zu erreichen. In den übrigen Versuchen war eine ganz geringe Herabsetzung der Schmerzempfindung nachweisbar, die nur unbedeutend stärker war als bei Pernocton allein. Die Durchschnittszahlen befinden sich in der folgenden Tabelle.

Pernocton 0,2 g			Antipyrin 0,5 g			Pernocton 0,2 g und Antipyrin 0,5 g		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
36'	0,09	95'	48'	0,67	143'	24'	0,26	40'

Die Versuche mit Antipyrin und einigen Barbitursäuren zeigen also, daß hierbei nicht nur keine Verstärkung der analgetischen Wirkung eintritt; sondern daß — am deutlichsten im Falle des Luminals — sogar die analgetische Eigenwirkung des Luminals durch den Antipyrinzusatz herabgesetzt wird. Daraus ist zu folgern, daß Kombinationen von Antipyrin mit Barbitursäuren ungeeignet sind. (Es sei noch darauf hingewiesen, daß im Veronal ein aliphatisches Substitutionsprodukt der Barbitursäure vorliegt, im Luminal eine aromatische Seitenkette enthalten ist, und daß das Pernocton eine halogenierte Seitenkette enthält.)

Die folgenden Versuche wurden deshalb mit dem Aspirin angestellt, dessen analgetische Wirkung sehr viel st rker ist als die der anderen von Strohschnieder untersuchten Antipyretika.

Versuchsreihe IV.

Luminal 0,3 g + Aspirin 0,5 g.

Luminal ist unter den Barbitursäuren am stärksten analgetisch wirksam, und Aspirin unter den Antipyreticis, wobei Pyramidon zunächst außer Betracht geblieben ist. **Die Kombinationswirkung zeigt in allen Fällen eine wesentliche Herabsetzung der Wirkungsstärke und Wirkungsdauer des Luminals durch den Aspirinzusatz!**

Versuch 1

Patient: Leo K., 34 J. 12. 2. 35

Versuchszeit: 10,10 Uhr, 1 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	—	5,0	1,5	1,8	2,5	2,07	—
	1,3	1,5	2,1	1,5	1,3	2,2		
n. 15 Min.	—	—	5,0	1,7	2,0	2,0	2,12	0,05
	2,0	1,5	2,0	1,3	1,2	2,5		
n. 30 Min.	—	—	5,0	2,0	2,4	2,3	2,39	0,32
	1,7	1,7	2,0	2,0	1,8	3,0		
n. 45 Min.	—	—	5,2	2,3	1,8	2,1	2,40	0,33
	2,0	1,9	2,2	2,0	1,5	3,0		
n. 60 Min	—	—	5,9	2,7	2,0	2,5	**2,49**	**0,42**
	1,6	1,7	2,0	1,7	1,8	3,0		
n. 75 Min.	—	—	5,6	1,5	1,5	2,2	2,12	0,05
	1,6	1,5	2,1	1,5	1,4	2,3		
n. 90 Min.	—	—	5,0	2,0	1,6	2,3	2,10	0,03
	1,4	1,5	2,1	1,5	1,3	2,3		
n. 105 Min.	—	—	5,3	1,5	1,8	2,3	2,08	0,01
	1,3	1,5	2,1	1,5	1,3	2,2		
n. 120 Min.	—	—	5,2	1,5	1,8	2,4	2,07	0,00
	1,3	1,5	2,0	1,5	1,2	2,3		

Versuch 2

Patient: Theo St., 35 J. 12. 2. 35

Versuchszeit: 15,45 Uhr, 1,30 Std. n. d. Mittagessen.

							Mittelwert	Differenz
Normal	3,5	2,5	1,2	1,3	1,3	2,3	2,01	--
n. 15 Min.	3,5	2,7	1,3	1,4	1,3	2,5	2,11	0,10
n. 30 Min.	3,7	2,8	1,3	1,4	1,3	2,5	2,16	0,15
n. 45 Min.	4,0	2,9	1,5	1,6	1,4	2,5	2,31	0,30
n. 60 Min.	4,1	3,2	1,8	2,0	1,8	2,9	**2,63**	**0,62**
n. 75 Min.	4,0	3,1	1,8	1,8	1,9	2,9	2,58	0,57
n. 90 Min.	3,8	3,0	1,6	1,6	1,7	2,6	2,38	0,37
n. 105 Min.	3,7	2,7	1,5	1,5	1,2	2,7	2,21	0,20
n. 120 Min.	3,5	2,6	1,4	1,2	1,2	2,7	2,11	0,09
n. 135 Min.	3,5	2,6	1,2	1,2	1,2	2,4	2,01	0,00

Versuchsreihe IV.

Versuch 3

Patient: Walter Z., 33 J. 12. 2. 35

Versuchszeit: 10,20 Uhr; 1,30 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,7	2,3	1,4	1,4	--	0,9	1,62	—
	3,0	1,8	1,3	1,5	1,1	1,5		
n. 15 Min.	1,8	2,4	1,8	1,7	—	1,0	1,81	0,19
	3,0	2,6	1,4	1,3	1,5	1,5		
n. 30 Min.	1,8	2,5	1,9	1,7	—	1,1	1,85	0,23
	2,9	2,3	1,4	1,4	1,9	1,5		
n. 45 Min.	2,0	2,7	2,0	1,8	—	1,0	**1,89**	**0,27**
	3,0	2,3	1,3	1,4	1,9	1,4		
n. 60 Min.	2,0	2,5	2,0	1,5	—	1,0	1,79	0,17
	3,0	2,3	1,3	1,0	1,7	1,4		
n. 75 Min.	1,6	2,3	1,5	1,4	—	1,0	1,64	0,02
	3,0	1,8	1,3	1,1	1,5	1,6		
n. 90 Min.	1,7	2,2	1,4	1,3	—	1,0	1,62	0,00
	3,0	1,9	1,3	1,1	1,4	1,6		

Versuch 4

Patient: Kurt S., 37 J. 14. 2. 35

Versuchszeit: 20,55 Uhr, 1,30 Std. n. d. Abendbrot.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,0	1,9	1,4	2,0	—	4,5	1,55	—
	0,5	0,8	0,6	0,8	0,7	2,9		
n. 15 Min.	1,0	2,0	1,5	2,0	—	5,0	1,66	0,11
	0,6	0,7	0,9	0,7	0,9	3,0		
n. 30 Min.	1,3	2,1	1,2	1,9	—	5,6	1,67	0,12
	0,6	0,6	0,4	0,8	0,9	3,0		
n. 45 Min.	1,2	2,1	1,6	2,0	—	5,5	1,72	0,17
	0,5	0,9	0,7	0,8	0,7	3,0		
n. 60 Min.	1,2	2,1	1,8	2,0	—	5,5	**1,74**	**0,19**
	0,5	0,9	0,7	0,8	0,7	3,0		
n. 75 Min.	1,1	1,7	1,8	2,0	—	4,7	1,63	0,08
	0,6	0,9	0,7	0,8	0,7	3,0		
n. 90 Min.	1,0	1,6	1,8	2,0	—	4,6	1,59	0,04
	0,5	0,9	0,8	0,7	0,7	2,9		
n. 105 Min.	1,1	1,6	1,6	2,1	—	4,4	1,57	0,02
	0,4	0,9	0,4	0,9	0,9	3,0		
n. 120 Min.	1,1	1,6	1,5	2,0	—	4,5	1,55	0,00
	0,4	0,9	0,5	0,8	0,9	2,9		

Versuchsreihe IV.

Versuch 5

Patient: Willy St., 44 J. 14. 2. 35

Versuchszeit: 20,45 Uhr, 2 Std. n. d. Abendbrot.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	3,3	3,0	3,8	3,6	—	2,60	—
	—	1,1	1,8	2,7	1,4	2,7		
n. 15 Min.	—	3,4	3,1	3,8	3,6	—	2,63	0,03
	—	1,2	1,9	2,8	1,5	2,4		
n. 30 Min.	—	3,5	3,7	3,6	3,7	—	2,66	0,06
	—	1,2	2,3	2,2	1,4	2,4		
n. 45 Min.	—	3,1	4,5	3,5	4,1	—	2,70	0,10
	—	1,4	1,7	2,3	1,4	2,3		
n. 60 Min.	—	3,4	4,4	3,6	4,2	—	**2,73**	**0,13**
	—	1,3	2,0	1,4	2,3	2,0		
n. 75 Min.	—	3,0	4,2	3,7	3,5	—	2,65	0,05
	—	1,2	2,0	2,2	1,4	2,7		
n. 90 Min.	—	3,1	4,5	3,6	3,6	—	2,62	0,02
	—	1,2	2,0	2,2	1,4	2,4		
n. 105 Min.	—	3,5	3,0	3,7	3,6	—	2,60	0,00
	—	1,2	1,9	2,5	1,4	2,6		

Die Uebersichtstabelle gibt in der gleichen Weise wie oben die Vergleichswerte im Durchschnitt an:

Luminal 0,3 g			Aspirin 0,5 g			Luminal 0,3 g und Aspirin 0,5 g.		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
65'	0,83	155'	60'	0,86	168'	57'	0,55	80'

Auch hier ist also keine Wirkungsverstärkung eingetreten. Das Luminal war nicht in der Lage das fehlende 0,5 g Aspirin zu vertreten um die Wirkung des vollen g Aspirin herbeizuführen, und der Aspirinzusatz hat sogar der analgetischen Wirkung des Luminals entgegengewirkt.

Versuchsreihe V.

Veronal 0,25 g + Aspirin 0,5 g.

Die Versuchsreihe mit Veronal zeigt ein wesentlich günstigeres Bild für das Zusammenwirken von Veronal mit Antipyreticis, da es, obwohl an sich in der verwandten Menge unwirksam, das fehlende 0,5 g Aspirin annähernd vertreten kann. Der Erfolg der Mischung ist nicht ganz so groß wie die Wirkung von einem ganzen g Aspirin und ist auch von kürzerer Dauer.

Versuch 1

Patient: Leo K., 34 J. 13. 2. 35
Versuchszeit: 10,35 Uhr, 2 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	—	4,5	1,5	1.7	2,0	1,98	—
	1,4	1,9	1,7	1,5	1.4	2,2		
n. 15 Min.	—	—	4,6	1.9	2,1	2,2	2,16	0,18
	2,0	1,8	2.2	1 8	1,6	2,4		
n. 30 Min.	—	—	4,7	2,0	2,2	2,4	2,32	0,34
	1,9	2,1	2,0	1,8	1,6	2 5		
n. 45 Min.	—	—	4.7	2,0	2.3	2,5	**2.35**	**0,37**
	2,0	2,0	2.0	1,8	1.7	2,5		
n. 60 Min.	—	—	4,6	1,9	1,7	2,5	2.20	0 22
	1,7	1,8	2,0	1,6	1,7	2 5		
n. 75 Min.	—	—	4,5	1,8	1,7	2,0	2 09	0,11
	1,6	1,8	2,0	1,5	1,5	2,5		
n. 90 Min.	—	—	4,4	1,7	1,7	1,8	2,01	0,03
	1,7	1,8	1,8	1,4	1,5	2,3		
n. 105 Min.	—	—	4,4	1,6	1,6	2,1	1,99	0,01
	1,5	1,9	1,7	1,5	1,5	2 1		
n. 120 Min.	—	—	4,4	1,5	1,6	2,0	1,98	0,00
	1,3	1,9	1,8	1,6	1,3	2,3		

Versuch 2

Patient: Theo St., 35 J. 13. 2. 35
Versuchszeit: 10,20 Uhr, 2 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	3,0	2,7	1,0	1,0	1,5	3,0	2,03	—
n. 15 Min.	3,5	2,7	1,3	1,0	1,7	3,5	2,28	0,25
n 30 Min.	4,0	2,9	1,4	1,6	1,9	4,0	2,62	0,59
n. 45 Min.	4,0	2,9	1,4	1,6	1,9	4,0	**2,62**	**0,59**
n. 60 Min.	4,0	2,8	1,3	1,7	1,6	3,9	2,38	0,35
n. 75 Min.	3,5	2,8	1,3	1,5	1,4	3,3	2,30	0,27
n. 90 Min.	3,2	2,6	1,1	1,3	1,5	3,0	2,11	0,08
n. 105 Min.	3,2	2,5	1,1	1,2	1,5	3,0	2,08	0,05
n. 120 Min.	3,0	2,8	1,1	1,0	1,5	3,0	2,07	0,04
n. 135 Min.	3,0	2,7	1,0	1,0	1,5	3,0	2,03	0,00

Versuchsreihe V.

Patient: Walter Z., 33 J. **Versuch 3** 13. 2. 35

Versuchszeit: 16 Uhr, 3,30 Std. n. d. Mittagessen.

							Mittelwert	Differenz
Normal	2,0	2,3	1,4	1,6	—	1,0	1,80	—
	2,5	3,2	1,3	1,1	2,5	1,0		
n. 15 Min.	2,2	2,5	1,5	1,8	—	1,0	1,86	0,06
	2,4	3,2	1,3	1,2	2,5	0,9		
n. 30 Min.	2,4	2,5	1,5	1,9	—	1,2	2,08	0,28
	2,6	3,4	1,7	1,6	2,9	1,2		
n. 45 Min.	2,7	2,6	1,6	2,0	—	1,4	**2,16**	**0,36**
	2,6	3,5	1,8	1,6	2,8	1,2		
n. 60 Min.	2,6	2,6	1,6	1,8	—	1,4	2,09	0,29
	2,5	3,4	1,8	1,6	2,6	1,1		
n. 75 Min.	2,5	2,6	1,6	1,7	—	1,4	2,06	0,26
	2,5	3,4	1,5	1,5	2,7	1,2		
n. 90 Min.	2,5	2,5	1,5	1,7	—	1,2	1,95	0,15
	2,5	3,3	1,3	1,3	2,6	1,1		
n. 105 Min.	2,4	2,5	1,5	1,8	—	1,0	1,91	0,11
	2,3	3,3	1,3	1,3	2,6	1,1		
n. 120 Min.	2,0	2,5	1,5	1,6	—	1,0	1,81	0,01
	2,4	3,2	1,2	1,2	2,5	0,9		
n. 135 Min.	2,0	2,3	1,6	1,6	—	1,1	1,80	0,00
	2,4	3,2	1,3	1,0	2,5	0,9		

Patient: Kurt S., 37 J. **Versuch 4** 13. 2. 35.

Versuchszeit: 20,30 Uhr, 1,30 Std. n. d. Abendbrot.

							Mittelwert	Differenz
Normal	0,9	1,0	1,0	1,0	—	5,0	1,36	—
	0,7	0,7	0,5	0,7	0,5	3,0		
n. 15 Min.	1,3	1,2	1,0	1,0	—	4,9	1,43	0,07
	0,8	0,8	0,5	0,7	0,6	3,0		
n. 30 Min.	1,2	1,2	1,4	1,5	—	5,1	1,61	0,25
	0,9	1,1	0,6	0,8	0,8	3,2		
n. 45 Min.	1,5	1,4	1,5	1,7	—	5,4	1,83	0,47
	1,0	1,3	0,8	1,0	1,2	3,4		
n. 60 Min.	1,6	1,3	1,5	1,6	—	5,4	**1,88**	**0,52**
	0,9	1,4	0,8	1,6	1,2	3,4		
n. 75 Min.	1,5	1,3	1,3	1,6	—	5,2	1,65	0,29
	0,7	0,9	0,7	0,8	1,0	3,2		
n. 90 Min.	0,7	1,2	1,1	1,5	—	5,2	1,52	0,16
	0,7	1,0	0,6	0,7	0,9	3,2		
n. 105 Min.	0,9	1,0	1,1	1,2	—	5,0	1,45	0,09
	0,7	0,9	0,5	0,7	0,9	3,1		
n. 120 Min.	1,0	1,1	1,0	1,1	—	5,0	1,39	0,03
	0,7	0,8	0,5	0,7	0,4	3,0		
n. 135 Min.	0,9	1,0	1,0	1,0	—	5,0	1,36	0,00
	0,7	0,7	0,5	0,7	0,5	3,0		

Versuchsreihe V.

Versuch 5

Patient: Willy St., 44 J. 1. 3. 35

Versuchszeit: 9,45 Uhr, 2 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	2,0	2,8	2,1	2,6	—	1,79	—
	2,6	0,9	1,2	1,5	1,0	1,2		
15 Min.	—	2,9	3,3	2,2	2,7	—	2,06	0,27
	2,4	1,0	1,5	2,0	1,0	1,6		
30 Min.	—	3,1	3,4	2,3	2,7	—	2,12	0,33
	2,5	1,0	1,5	2,1	1,0	1,6		
45 Min.	—	3,2	3,4	2,3	3,2	—	2,25	0,46
	2,9	1,0	1,6	2,2	1,0	1,7		
60 Min.	—	3,6	3,6	2,5	3,2	—	**2,53**	**0,74**
	3,3	1,0	2,4	2,7	1,1	1,9		
75 Min.	—	3,1	3,3	2,5	3,0	—	2,31	0,52
	2,8	1,0	2,0	2,6	1,0	1,6		
90 Min.	—	2,8	3,2	2,3	2,8	—	2,19	0,40
	2,8	1,0	1,8	2,4	1,0	1,6		
105 Min.	—	2,4	3,0	2,1	2,7	—	2,01	0,22
	2,7	1,0	1,4	2,1	1,0	1,5		
120 Min.	—	2,3	2,9	2,1	2,7	—	1,92	0,13
	2,6	0,9	1,3	1,8	1,0	1,4		
135 Min.	—	2,1	2,9	2,1	2,6	—	1,86	0,07
	2,6	0,9	1,2	1,7	1,0	1,3		
150 Min.	—	2,0	2,8	2,1	2,6	—	1,79	0,00
	2,6	0,9	1,2	1,5	1,0	1,2		

Der Vergleich der Durchschnittswerte ist in der folgenden Tabelle gegeben.

0,25 g Veronal			1,0 g Aspirin			0,25 g Veronal + 0,5 g Aspirin		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
—	—	—	60'	0,86	168'	51'	0,52	83'

Versuchsreihe VI.

Pernocton 0,2 g + Aspirin 0,5 g und Phanodorm 0,25 g + Aspirin 0,5 g.

Phanodorm und Pernocton sind an sich in der gegebenen Dosis ohne nennenswert schmerzstillende Wirkung. Sie verhalten sich in der Kombination fast völlig gleich; d. h. die Mischungen mit Aspirin zeigen eine gute analgetische Wirkung, die jedoch weit hinter der des Veronal-Aspirin-Gemisches zurückbleibt. Die Gesamtwirkung dürfte etwas größer sein als bei 0,5 g Aspirin allein. Ein Ersatz der fehlenden 0,5 g zur Wirkung des vollen g Aspirin wird nicht erreicht. Eine Wirkungsverstärkung tritt in keinem Fall ein.

Pernocton 0,2 g + Aspirin 0,5 g

Versuch 1

Patient: Leo K., 34 J. 11. 2. 35

Versuchszeit: 15,05 Uhr, 2 Std. n. d. Mittagessen.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	—	3,6	1,7	2,1	2,1	1,90	—
	1,2	1,0	2,0	1,5	1,6	2,2		
n. 15 Min.	—	—	4,3	2,0	2,7	2,8	2,04	0,14
	1,0	1,0	2,4	1,1	1,5	1,6		
n. 30 Min.	—	—	4,5	2,0	3,0	2,9	2,27	0,37
	1,1	1,3	2,5	1,3	1,7	2,4		
n. 45 Min.	—	—	4,5	2,0	2,9	2,9	**2,30**	**0,40**
	1,2	1,3	2,5	1,5	1,7	2,5		
n. 60 Min.	—	—	4,0	1,9	2,6	2,7	2,16	0,26
	1,2	1,0	2,6	1,5	1,5	2,6		
n. 75 Min.	—	—	4,1	1,9	2,3	2,5	2,05	0,15
	1,0	1,1	2,5	1,2	1,5	2,4		
n. 90 Min.	—	—	3,8	1,8	2,0	2,4	1,97	0,07
	1,0	1,0	2,4	1,4	1,6	2,3		
n. 105 Min.	—	—	3,7	1,9	2,0	2,2	1,96	0,06
	1,1	1,1	2,4	1,3	1,7	2,2		
n. 120 Min.	—	—	3,6	1,7	2,1	2,1	1,90	0,00
	1,2	1,0	2,2	1,3	1,6	2,2		

Versuch 2

Patient: Theo St., 35 J. 11. 2. 35

Versuchszeit: 15,15 Uhr, 2,30 Std. n. d. Mittagessen.

							Mittelwert	Differenz
Normal	2,9	2,1	0,9	1,0	0,9	2,3	1,68	—
n. 15 Min.	3,5	2,4	0,9	1,1	1,0	2,3	1,86	0,18
n. 30 Min.	3,7	2,5	1,3	1,2	1,2	2,5	**2,06**	**0,38**
n. 45 Min.	3,4	2,1	1,0	1,0	1,0	2,4	1,81	0,13
n. 60 Min.	2,9	2,1	1,0	1,0	1,0	2,6	1,76	0,08
n. 75 Min.	3,0	2,1	0,9	1,0	1,0	2,4	1,73	0,05
n. 90 Min.	2,5	2,1	0,9	0,9	1,1	2,6	1,71	0,03
n. 105 Min.	3,0	2,3	0,9	0,9	0,9	2,2	1,68	0,00

Versuchsreihe VI.

Versuch 3

Patient: Walter Z., 33 J. 11. 2. 35

Versuchszeit: 15,10 Uhr; 2 Std. n. d. Mittagessen.

							Mittelwert	Differenz
Normal	2,1	2,4	1,4	1,5	--	1,1	1,60	—
	2,0	2,3	1,1	1,3	1,3	1,0		
n. 15 Min.	2,1	2,4	1,5	1,4	—	1,0	1,61	0,01
	2,2	2,5	1,1	1,2	1,4	1,0		
n. 30 Min.	2,0	2,7	1,4	1,9	—	1,2	**1,74**	**0,14**
	2,5	2,5	1,2	1,0	1,9	0,9		
n. 45 Min.	2,0	2,5	1,5	1,9	—	1,2	1,70	0,10
	2,3	2,6	1,2	1,2	1,5	1,0		
n. 60 Min.	1,9	2,5	1,6	1,5	—	1,1	1,65	0,05
	2,1	2,6	1,2	1,3	1,4	1,0		
n. 75 Min.	2,0	2,5	1,5	1,3	—	1,0	1,61	0,01
	2,1	2,4	1,3	1,2	1,5	1,0		
n. 90 Min.	2,0	2,5	1,3	1,5	—	1,1	1,60	0,00
	2,2	2,2	1,2	1,2	1,4	1,0		

Versuch 4

Patient: Kurt S., 37 J. 11. 2. 35

Versuchszeit: 20,50 Uhr, 1,45 Std. n. d. Abendbrot.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,2	1,6	1,4	3,4	—	5,4	1,88	—
	0,7	0,9	1,0	0,8	0,7	3,6		
n. 15 Min.	1,0	2,0	2,0	3,3	—	5,2	1,91	0,03
	0,7	0,9	1,0	0,7	0,8	3,5		
n. 30 Min.	1,4	2,3	2,6	3,3	—	5,5	**2,12**	**0,27**
	1,2	0,9	1,2	0,8	0,8	3,7		
n. 45 Min.	1,1	1,7	1,9	3,4	—	5,3	2,01	0,13
	0,8	1,1	1,5	0,8	0,8	3,8		
n. 60 Min.	1,1	1,7	1,6	3,4	—	5,4	1,97	0,09
	0,9	0,9	1,4	0,8	0,8	3,7		
n. 75 Min.	1,3	1,6	1,5	3,5	—	5,3	1,88	0,00
	0,7	0,8	1,0	0,8	0,8	3,4		

Versuchsreihe VI.

Versuch 5

Patient: Wilty St., 44 J. 25. 2. 35

Versuchszeit: 20,35 Uhr, 2 Std. n. d. Abendbrot.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	2,7	2,2	1,9	2,3	—	1,67	—
	2,0	0,8	1,3	1,3	0,7	1,5		
n. 15 Min.	—	2,5	3,0	2,2	3,0	—	1,85	0,18
	1,8	1,0	1,0	1,4	1,0	1,6		
n. 30 Min.	—	2,4	3,5	2,1	2,8	—	1,87	0,20
	2,0	1,0	1,1	1,3	1,0	1,5		
n. 45 Min.	—	2,5	3,6	2,7	2,6	—	**1,89**	**0,22**
	2,0	0,9	1,0	1,4	1,1	1,6		
n. 60 Min.	—	2,6	2,8	2,1	2,6	—	1,80	0,13
	2,0	0,9	1,0	1,5	1,0	1,5		
n. 75 Min.	—	2,5	2,2	2,1	2,9	—	1,77	0,10
	2,0	1,0	1,0	1,4	1,0	1,6		
n. 90 Min.	—	1,9	2,5	2,0	2,3	—	1,67	0,00
	2,0	1,0	1,0	1,5	1,0	1,5		

Versuchsreihe VI a.

Phanodorm 0,25 g + Aspirin 0,5 g

Versuch 1

Patient: Leo K., 34 J. 19. 2. 35

Versuchszeit: 9,55 Uhr, 1,30 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	—	—	2,0	1,8	1,7	2,4	1,88	--
	2,5	2,0	1,8	1,0	1,3	2.3		
n. 15 Min.	—	—	2,1	1,9	1,6	2,4	1,91	0,10
	2,6	1,9	1,9	1,1	1,3	2,3		
n. 30 Min.	—	—	2,0	1,7	1,7	2,5	1,96	0,15
	2,5	2,1	2,0	1,3	1,4	2,4		
n. 45 Min.	—	—	2,2	1,9	2,0	2.6	**2,19**	**0,38**
	2,7	2,7	2,4	1,6	1,4	2,4		
n. 60 Min.	—	—	2,1	2,1	2,1	2,3	2,16	0,35
	2,8	2,6	2,1	1,7	1,5	2,3		
n. 75 Min.	—	—	2,0	1,9	1,8	2,4	2,01	0,20
	2,7	2,3	2,0	1,3	1,4	2,3		
n. 90 Min.	—	—	2,0	1,8	1,8	2,5	1,90	0,02
	2,5	2,0	1,9	0,9	1,2	2,4		
n. 105 Min.	—	—	2,0	1,8	1,7	2,4	1,88	0,00
	2,5	1,9	1,9	1,0	1,3	2,3		

Versuchsreihe VI a.

Versuch 2

Patient: Theo St., 35 J. 19. 2. 35

Versuchszeit: 20,50 Uhr, 50 Minuten n. d. Abendbrot.

							Mittelwert	Differenz
Normal	5,6	2,4	1,1	1,6	1,7	4,8	2,86	—
n. 15 Min.	5,6	2,4	1,1	1,7	1,7	4,7	2,86	0,00
n. 30 Min.	5,7	2,5	1,4	1,8	1,8	4,7	2,98	0,12
n. 45 Min.	5,7	2,6	1,5	1,9	1,8	4,7	3,03	0,17
n. 60 Min.	5,7	2,8	1,5	2,0	1,8	4,7	**3,08**	**0,22**
n. 75 Min.	5,7	2,7	1,4	1,9	1,7	4,8	3,03	0,17
n. 90 Min.	5,7	2,7	1,3	1,9	1,7	4,7	3,00	0,14
n. 105 Min.	5,5	2,5	1,2	1,8	1,7	4,7	2,90	0,04
n. 120 Min.	5,5	2,5	1,0	1,7	1,7	4,8	2,86	0,00

Versuch 3

Patient: Walter Z., 33 J. 25. 2. 35

Versuchszeit: 20,35 Uhr; 2 Std. n. d. Abendbrot.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,5	1,5	1,5	1,1	--	0,9	1,39	—
	1,6	2,3	1,5	1,1	1,3	1,0		
n. 15 Min.	1,4	1,5	1,4	1,3	—	0,9	1,47	0,08
	1,9	2,4	1,5	1,4	1,5	1,0		
n. 30 Min.	1,4	1,6	1,6	1,4	—	0,9	1,50	0,11
	1,9	2,6	1,6	1,3	1,3	1,0		
n. 45 Min.	1,5	1,5	1,5	1,6	—	0,9	1,62	0,23
	1,8	3,2	2,0	1,6	1,3	1,0		
n. 60 Min.	1,5	1,8	1,6	1,5	—	0,9	**1,64**	**0,25**
	2,0	3,1	2,0	1,6	1,3	1,0		
n. 75 Min.	1,4	1,6	1,4	1,3	—	0,9	1,50	0,11
	1,8	2,6	1,7	1,5	1,3	1,0		
n. 90 Min.	1,4	1,5	1,8	1,3	—	0,9	1,48	0,09
	1,5	2,6	1,6	1,4	1,3	1,0		
n. 105 Min.	1,4	1,5	1,7	1,3	—	0,9	1,43	0,04
	1,5	2,4	1,6	1,2	1,3	1,0		
n. 120 Min.	1,4	1,6	1,4	1,3	—	0,9	1,39	0,00
	1,5	2,3	1,5	1,1	1,3	1,0		

Die beiden Vergleichtabellen geben wieder die Durchschnittswerte.

Pernocton 0,2 g			Aspirin 1,0 g			Pernocton 0,2 g + Aspirin 0,5 g		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
36'	0,09	95'	60'	0,86	168'	36'	0,28	51'

Phanodorm 0,25 g			Aspirin 1,0 g			Phanodorm 0,25 g + Aspirin 0,5 g		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
63'	0,18	103'	60	0,86	168'	55'	0,28	82'

Zusammenfassung.

Die Gemische von verschiedenen Barbitursäuren mit Antipyrin und Aspirin zeigen in keinem der untersuchten Fälle die nach der Bürgi'schen Regel zu erwartende Verstärkung der analgetischen Wirkung. Selbst in denjenigen Fällen, wo die angewandte Schlafmitteldosis allein für sich analgetisch wirkt, wie vor allem beim Luminal, tritt nicht einmal eine additive Verstärkung ein. Sowohl Antipyrin wie Aspirin schwächen vielmehr die analgetische Wirkung des Luminals ab. Die beiden von uns untersuchten Antipyretika sind also Antagonisten auch gegen die schmerzstillende Wirkung der Barbitursäuren. Eine Ausnahme macht die Kombination Veronal und Aspirin, und — wenn auch nicht so ausgesprochen — Veronal und Antipyrin. Es scheint also das Veronal die geeignetste Barbitursäure für die Kombination mit Antipyreticis zu sein. Wie bereits bei der Uebersicht über das Schrifttum hervorgehoben wurde, verhält sich offenbar auch das Pyramidon gerade in der Mischung mit Veronal anders als die anderen Antipyretika: wie Brinkmann gezeigt hat, kann man mit an sich unwirksamen Gabengrößen von Veronal und Pyramidon eine deutliche Potenzierung der analgetischen Wirkung feststellen, die bei den anderen Antipyreticis nicht in Erscheinung tritt. Dieses gilt zumindest für die Mischungsverhältnisse, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigen also, daß selbst starke analgetische Einzelwirkungen der Barbitursäurekomponente einerseits und des Antipyretikums andererseits nicht voraussehen lassen, wie sich beim Zusammenwirken beider Mittel die Gesamtwirkung gestaltet.

Uebersichtstabelle.

	Luminal 0,3 + Antipyrin 0,5			Veronal 0,25 + Antipyrin 0,5			Pernocton 0,2 + Antipyrin 0,5			Luminal 0,3 + Aspirin 0,5			Veronal 0,25 + Aspirin 0,5			Pernocton 0,2 + Aspirin 0,5			Phanodorm 0,25 + Aspirin 0,5		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Patient Leo K.	45'	0,46	75'	60'	0,69	95'	15'	0,16	45'	60'	0,42	75'	45'	0,37	80'	45'	0,40	65'	45'	0,38	80'
Patient Theo St.	45'	0,45	75'	45'	0,13	50'	15'	0,21	25'	60'	0,62	105'	45'	0,59	80'	30'	0,38	50'	60'	0.22	95'
Patient Walter Z.	60'	0,26	80'	60'	0,44	80'	30'	0,21	40'	45'	0,27	70'	45'	0,36	80'	30'	0,14	40'	60'	0,25	70'
Patient Kurt S.	45'	0,58	60'	60'	0,18	65'	30'	0,08	40'	60'	0,19	75'	60'	0,52	85'	30'	0,27	50'	—	—	—
Patient Willy St.	60'	0,43	85'	60'	0,27	70'	30'	0,66	50'	60'	0,13	75'	60'	0,74	90'	45'	0,22	60'	—	—	—

a: Eintritt der Wirkung in Minuten b: Maximum der Wirkung c: Dauer der Wirkung in Minuten

Lebenslauf.

Am 31. Dezember 1901 wurde ich als Sohn des Betriebsleiters Gustav Zeppenfeld zu Gelsenkirchen i. Westf. geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich das städtische Realgymnasium zu Witten-Ruhr bis zu der im Jahre 1922 bestandenen Reifeprüfung. Nach meinem Abiturium war ich mehrere Jahre als Bankvolontär in Witten tätig. Ab Wintersemester 1924/25 studierte ich Jura. Von 1930 ab studierte ich Zahnheilkunde und bestand das zahnärztliche Staatsexamen im November 1934 zu Münster mit dem Prädikat „gut".

Walter Zeppenfeld.